



PCT/FR03/01919
Rec'd PCT/PTO 08 DEC 2004

REC'D 08 SEP 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

BEST AVAILABLE COPY

Fait à Paris, le 10 JUIN 2003

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important Remplir impérativement la 2ème page.


Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 W / 192600

REMISE DES PIÈCES DATE 21 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 21 JUIN 2002 Vos références pour ce dossier (facultatif) OA02177/MA/BS134-JV		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE ERNEST GUTMANN-YVES PLASSERAUD S.A. 3 rue Chauveau-Lagarde 75008 PARIS	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) UTILISATION DE POLYPHENOLS POUR LA PREPARATION DE COMPLEMENTES ALIMENTAIRES UTILES DANS LE TRAITEMENT DES DESORDRES DE L'UNITE PILO-SEBACEE.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		L'OREAL	
Prénoms			
Forme juridique		Société Anonyme	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	14 rue Royale	
	Code postal et ville	75008 PARIS	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 21 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT 0207765 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 19C600
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		OA02177/MA - B5134-JV	
6 MANDATAIRE			
Nom		VAILLANT	
Prénom		Jeanne	
Cabinet ou Société		ERNEST GUTMANN-YVES PLASSERAUD S.A.	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3 rue Chauveau-Lagarde	
	Code postal et ville	75008	PARIS
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 44 51 18 00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 42 66 08 90	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		info@egyp.fr	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) VAILLANT Jeanne CPI No. 97.0801		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention concerne l'utilisation, dans des compositions orales pour la prévention et le traitement des désordres fonctionnels de l'unité pilo-sébacée, de polyphénols, éventuellement en association avec de la taurine, métabolites ou analogues de la taurine et des compositions
5 de compléments alimentaires comportant au moins un polyphénol, éventuellement en association avec de la taurine ainsi qu'un procédé cosmétique de traitement et de prévention de ces désordres.

Certaines altérations cutanées apparaissent avec l'âge, pour une grande partie du fait d'un métabolisme anormal des androgènes. Il s'agit
10 notamment, de la réduction de la densité des cheveux au cours du vieillissement, le nombre et le diamètre des tiges pilaires diminuant. En particulier chez les hommes, certains sujets développent le phénomène d'alopecie andro-génétique.

De plus, ces altérations du cheveux sont souvent accompagnées
15 d'altération de l'état du scalp telle la production abondante de sébum. L'hypersécrétion sébacée ou séborrhée et ses conséquences, l'acnée par exemple, se manifestent fréquemment au moment de la puberté, mais peuvent se poursuivre à l'âge adulte, notamment chez les femmes, pour des causes hormonales.

Enfin, chez la femme, certaines anomalies de la pilosité telle la
20 pousse excessive des poils (barbe, moustache, sur les jambes...), encore appelée hirsutisme, apparaissent avec l'âge. Une action exagérée des androgènes peut aussi altérer la fonction barrière.

Ces trois types de désordres peuvent se produire conjointement, à
25 différents degrés, chez un même individu.

Pour lutter contre l'hypersécrétion sébacée, des traitements par voie locale ont été proposés dont l'isotrétinoïne, mais ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires sérieux.

On a préconisé l'utilisation d'anti-androgènes contre l'alopecie et
30 l'hypersécrétion sébacée, par voie systémique. Ce type de traitement n'est

cependant pas, lui non plus, dénué d'effets secondaires sérieux en particulier sur les organes sexuels.

Le document WO 99/22728 décrit de nombreux composés dont les composés de type flavanoïdes, catéchines, notamment, pour leurs
5 utilisations thérapeutiques.

Les médicaments présentent toutefois des inconvénients liés aux risques inhérents à leur utilisation, dans la mesure où les médicaments sont des xénobiotiques.

Les compositions à usage topique présentent de leur côté les
10 inconvénients liés à l'application locale : les altérations liées à l'alopécie et aux désordres de l'unité pilo-sébacée sont pénibles à traiter par voie topique, surtout lorsqu'il s'agit de surfaces importantes et/ou que la fréquence des applications doit être quotidienne.

On constate donc qu'il subsiste un besoin d'actifs que l'on peut
15 utiliser par voie orale, efficaces dans le traitement de la prévention des désordres de l'unité pilo-sébacée, et dépourvus d'effets secondaires.

De façon surprenante, la Demanderesse a mis en évidence que des extraits riches en polyphénols, utilisés par voie orale, à titre de complément alimentaire, ont une activité bénéfique sur les désordres
20 induits par un excès local d'hormone androgène dans la peau, notamment au niveau de l'unité pilo-sébacée. Des compléments alimentaires comportant des polyphénols peuvent notamment prévenir l'activation cutanée de la testostérone (intacrine), et l'augmentation de la fonction sébacée qui en résulte, et ceci sans effet général sur l'appareil génital ou
25 les fonctions sexuelles.

Ainsi, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un polyphénol et/ou d'un extrait en comportant, pour la préparation d'un complément alimentaire utile dans le traitement ou la prévention des désordres de l'unité
30 pilo-sébacée. Elle concerne notamment l'utilisation de polyphénol(s) et/ou d'extraits riches en polyphénols dans un complément alimentaire, pour prévenir ou réduire la chute des cheveux, notamment la chute des cheveux

induite par la séborrhée, et/ou pour prévenir l'activation locale des androgènes, notamment l'impact de la testostérone sur l'unité pilo-sébacée. Ainsi de tels compléments alimentaires sont utiles pour réduire ou prévenir le métabolisme excessif des androgènes, notamment dans la peau.

5 L'unité pilosébacée comporte un follicule pileux et sa glande sébacée.

De plus, la présente invention concerne l'utilisation de la taurine et/ou de l'hypotaurine, et/ou de l'homotaurine et/ou leurs sels acceptables en association avec au moins un polyphénol, notamment avec au moins un
10 extrait riche en polyphénols, pour la préparation d'un complément alimentaire utile dans le traitement et pour la prévention de l'alopécie, et l'amélioration de l'état de l'unité pilo-sébacée.

En effet, la taurine, l'hypotaurine, l'homotaurine ou leurs sels acceptables peuvent être utilisés, dans des compléments alimentaires,
15 contre l'altération du tissu conjonctif périfolliculaire et/ou la rigidification de la gaine conjonctive. L'hypotaurine, la taurine ou leurs sels acceptables peuvent être utilisés pour réguler la production et la structure des collagènes dans le tissu cutané, notamment le tissu cutané non pathologique, et en particulier le tissu de la gaine conjonctive du follicule
20 pileux. Les compléments alimentaires sont utiles pour prévenir la miniaturisation du follicule pileux.

L'association permet le traitement et la prévention dans un large spectre d'actions, une synergie entre les composants, et ce sans effet secondaire sur la synthèse des protéines, d'une part ou la sphère sexuelle,
25 de l'autre.

La présente invention concerne également des compléments alimentaires comportant au moins un polyphénol et/ou un extrait riche en polyphénol(s), et éventuellement de la taurine et/ou de l'hypotaurine et/ou de l'homotaurine ou leurs sels acceptables pour l'absorption orale.

30 Enfin, l'invention concerne un procédé cosmétique de traitement et de prévention de l'alopécie et/ou des désordres de l'unité pilo-sébacée par

l'ingestion de compléments alimentaires comportant au moins un polyphénol et notamment des extraits riches en polyphénols et éventuellement de la taurine et/ou de l'hypotaurine ou leurs sels acceptables pour l'administration orale.

5 L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée et des exemples suivants, et au vu des dessins annexés.

La figure 1 représente les résultats de l'ingestion de polyphénols par des hamsters, dans le test CVO.

10 A titre de polyphénol selon l'invention, on peut utiliser tout polyphénol alimentaire. Ces composés sont en général issus de plantes, et leurs structures sont classées selon la nature du squelette hydrocarboné (Laura Bravo Nutrition Review 1998 56 pp 317-333, Scalbert A. Williamson GJ Nutr2000 130 2073s 2085S).

15 Selon l'invention, on entend particulièrement par polyphénols les composés de type flavonoïdes, c'est à dire les flavones, flavonols, isoflavones, anthocyanines, flavanols, proanthocyanidines et flavanones, et stilbènes.

20 Les principaux flavanols seront choisis parmi les catéchines, gallocatéchines. Les procyanidines sont des polymères de flavonols présents sous formes de mélanges de polymères de faible degré. Ils peuvent être associés à des catéchines, dans les extraits végétaux.

25 De préférence, on utilise des polyphénols ou mélanges de polyphénols choisis parmi la catéchine, l'épicatéchine, l'épigallocatechine-3-O-gallate, l'épigallocatechine, l'épicatéchine-3-gallate, les procyanidines et proanthocyanidines.

Ces apports en polyphénols peuvent être faits à partir de composés isolés et/ou à partir d'extraits végétaux et leurs mélanges.

30 On pourra selon l'invention utiliser des extraits végétaux pouvant apporter ces polyphénols et leurs polymères. Plus particulièrement, les catéchines sont très abondantes dans le thé (*Camellia Sinensis*), et le raisin (*Vitis Vinifera*) et autres fruits (pomme, poire, pomme de pin (*Pinus*

Maritima)), les breuvages (vin, bière, thé), le chocolat (Théobroma Cacao) sont des sources pouvant constituer des apports en catéchines selon l'invention.

5 Ces polyphénols pourront être utilisés seuls ou utilisés sous forme de mélanges, et peuvent être ingérés sous différentes formes de compléments nutritionnels (dragée, gels, poudres solubles, gélules, capsules, aliments enrichis...).

Ces polyphénols alimentaires peuvent être utilisés à des doses de 0.5 à 1000 mg/jour, de préférence de 20 à 300 mg/j.

10 A titre d'exemple, on peut citer un extrait de pépins de raisin à 40 % OPC, un extrait de vin rouge à 30 % de polyphénols totaux et/ou un extrait de thé vert à 30 % de catéchines.

Les oligomères procyanidines (OPC) peuvent être utilisés à des doses de 0,5 à 1000 mg/j, de préférence 20 à 250 mg/j. Ils peuvent être
15 apportés par un extrait de pépins de raisin, que l'on dose selon son titre OPC. A titre d'exemple, pour un extrait de pépin de raisin à 40 % OPC, ci-dessus, on l'utilise à une dose de 150 mg/j, soit 60 mg/j OPC.

Par ailleurs, les catéchines peuvent être utilisées à des doses de 0,5 à 1000 mg/j, de préférence 20 à 300 mg/j. Elles peuvent être apportées
20 par exemple par un extrait de thé vert à 30 % de catéchines, la dose d'extrait étant alors de l'ordre de 375 mg/j, soit 112,5 mg/j de catéchines.

Comme exemple de doses journalières en polyphénols, on peut citer des doses journalières d'un extrait de vin rouge riche en composants polyphénoliques (600 mg de poudre d'extrait de vin rouge : 12 mg
25 OPC/personne/jour soit 18 mg polyphénols totaux), des doses journalières d'un extrait de pépin de raisin riche en composants polyphénoliques (300 mg de poudre d'extrait de vin rouge : 18 mg OPC/personne/jour soit 27 mg polyphénols totaux), des doses journalières extrait de thé vert riche en composants polyphénoliques (225 mg de poudre d'extrait de Thé vert :
30 67,5 mg de catéchines/ jour).

A titre d'actif régulateur de l'altération du tissu conjonctif du follicule pileux et/ou anti-collagène selon l'invention, on peut utiliser la taurine, ses métabolites et analogues, par exemple l'hypotaurine, qui en est un métabolite, ou son analogue l'homotaurine, acide 3-aminopropane sulfonique. On peut utiliser également leurs sels acceptables dans de telles compositions orales, par exemple leurs sels alcalins ou alcalinoterreux, en particulier leurs sels de magnésium, manganèse, fer II ou zinc. Les synthèses et sources naturelles de ces composés sont connues.

Selon l'invention, l'hypotaurine et/ou la taurine et/ou l'homotaurine et/ou leurs sels sont utilisées, en association avec au moins un polyphénol, à des doses journalières allant de 0,5 à 4000 mg par jour, de préférence 10 à 500 mg par jour. De façon encore préférée, la dose journalière est d'environ 50 à 150 mg/j d'équivalent taurine.

Pour l'ingestion de l'actif ou des actifs, de nombreuses formes de réalisation de compléments alimentaires sont possibles. Leur formulation est réalisée par les procédés usuels pour produire des dragées, gélules, gels, émulsions, comprimés, capsules ou ampoules buvables, par exemple. Néanmoins, le(s) actif(s) selon l'invention peuvent être incorporés dans toutes autres formes de compléments alimentaires, par exemple des barres des biscuits, des poudres compactées ou non. Les poudres peuvent être diluables à l'eau, dans du soda, des produits laitiers ou dérivés du soja, ou être incorporées par exemple dans des barres alimentaires.

Les compositions de compléments alimentaires comportent 0,01 à 10 % en poids d'au moins un polyphénol et 0,01 à 30 % en poids de taurine, et/ou d'hypotaurine et/ou d'homotaurine et/ou leurs sels acceptables et un excipient.

Les actifs peuvent être formulés avec les composants usuels pour de tels compléments alimentaires, à savoir notamment composants gras et/ou aqueux, agents humectants, épaississants, conservateurs, agents de texture, de saveur et/ou d'enrobage, antioxydants, conservateurs et colorants usuels dans le domaine de l'alimentaire.

Les agents de formulation et excipients pour compléments alimentaires sont connus dans ce domaine et ne font pas ici l'objet d'une description détaillée.

5 Ces compositions peuvent comporter, en association avec la taurine, l'hypotaurine, l'homotaurine ou leurs sels, un ou plusieurs autres actifs choisis parmi des acides gras, des vitamines et antioxydants, éventuellement sous forme de complexes.

10 A titre d'actifs utilisables, on peut citer le zinc et ses sels, sulfate ou gluconate, par exemple, les vitamines B5, B6, B8, C, E, ou PP, le β -carotène et les caroténoïdes, les extraits d'ail sous forme de sulfure d'allyle ou d'ajoen par exemple, le sélénium, la curcumine, les curcuminoïdes, la niacine, l'acide lithospermique, l'adénosine.

15 En particulier, on peut utiliser un complexe anti-oxydant comprenant les vitamines C et E, du zinc ou ses sels, le sélénium et au moins un caroténoïde, notamment le caroténoïde choisi parmi le β -carotène, le lycopène, la zéaxanthine et la lutéine.

On préfère un complexe anti-oxydant comportant par exemple de 100 à 150 mg de vitamine C pour 80 à 120 μ g de Sélénium, 20 à 50 mg de vitamine E, 10 à 40 mg de zinc et 3 à 10 mg de β -carotène.

20 A titre d'acides gras selon l'invention, on entend les acides gras polyinsaturés, c'est-à-dire tous les acides gras avec doubles liaisons interrompues cis, cis-méthylène.

25 Les acides gras polyinsaturés alimentaires sont définis selon la longueur de la chaîne carbonée et la position de la double liaison. On range actuellement les acides gras essentiels en deux groupes (ω 3 et ω 6) caractérisés par la position de l'insaturation la plus proche du groupe méthyle terminal.

30 A titre d'acides gras, on peut utiliser selon l'invention, les acides gras de deux familles d'acides gras polyinsaturés essentiels des familles d'acides gras n-6 et n-3, comportant entre 18 et 22 atomes de carbone, ainsi que leurs esters, et leurs mélanges.

Pour les acides gras polyinsaturés des séries n-6, appelés « oméga-6 », on peut citer le premier, l'acide linoléique, à 18 atomes de carbone et deux insaturations : (18 :2 ω 6), et l'acide γ -linolénique (18 :3 ω 6) est aussi un acide gras particulièrement intéressant selon l'invention.

5 Les sources d'acide γ -linolénique seront choisies parmi des huiles végétales (huiles d'onagre, de bourrache, de pépin de cassis et de chanvre), les extraits de la spiruline, *Spirula. maxima* et *S. platensis*.

Pour les acides gras polyinsaturés des séries n-3, appelés « oméga-3 », le premier est l'acide alpha-linolénique (18 :3 ω 3) ; l'acide stéaridonique (C18 :4 n-3) est aussi un acide gras particulièrement intéressant dans l'invention.

Les huiles végétales de noix (*Juglans regia*) et de soja (*Glycina max*) par exemple, sont riches en acides gras polyinsaturés de la série oméga 3 au même titre que les huiles de poisson.

15 Les acides gras polyinsaturés ω 3 se retrouvent, via la chaîne alimentaire, dans le zooplancton, les crustacés / mollusques et les poissons.

Les huiles de poissons constituent la principale source industrielle d'EPA (acide eicosapentaénoïque = 20 :5 ω 3) et le DHA (acide docosahéxaénoïque = 22 :6 ω 3). Cependant, les biomasses de microalgues peuvent aussi constituer une matière première d'extraction des ω 3.

La qualité nutritionnelle des microalgues peut être améliorée par un choix judicieux de souches et par une orientation métabolique liée aux conditions de culture.

25 L'intérêt pour les microalgues est d'autant plus grand qu'elles synthétisent des acides gras, tel l'EPA et le DHA.

De préférence, on utilise l'acide linoléique, l'acide γ -linolénique, l'acide linolénique, l'acide stéaridonique, la crocétine et l'acide 5, 8, 11, 14 éicosatétraénoïque et leurs mélanges ou des extraits les comportant. Ainsi,

le ou les acides gras et/ou le ou les extraits peuvent être utilisés seuls ou en mélanges.

Les doses journalières préconisées selon l'invention sont, pour les acides gras n-3 comprises entre 0,5 et 2500 mg/j, de préférence 5 à 360 mg/j, et pour les acides gras n-6 comprises entre 0,5 et 2600 mg/j, de préférence 5 à 1200 mg/j.

Les actifs selon l'invention peuvent en outre être associés à des actifs anti-chute connus, et notamment des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que plus particulièrement les composés suivants :

- les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinates d'alkyle en C₃-C₆ et notamment le nicotinate de méthyle ou d'hexyle, le nicotinate de benzyle ou de tocophérol ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique ;
- les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinoïque appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou la vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-rans rétinoate de zinc ;
- les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine ;
- les agents antagonistes de calcium tels que la Cinnarizine et le Diltiazem ;
- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels ;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, spironolactone, le diéthylstilbestrol ;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde ;

- des oligosaccharides estérifiés, tels que ceux décrits dans EP-A-0 211 610 et EP-A-0 064 012 ;

- des dérivés d'acide hexosacchariques, tels que ceux décrits dans EP-A-0 375 388, en particulier l'acide glucosaccharique ;

5 - des inhibiteurs de glycosidase, tels que ceux décrits dans EP-A-0 334 586, en particulier le D-glucaro 1,5-lactam ;

- des inhibiteurs de glycosaminoglycanases et protéoglycanases, tels que ceux cités dans EP-A-0 277 428, en particulier la L-galactono 1,4-lactone ;

10 - des inhibiteurs de tyrosine kinase, tels que ceux décrits dans EP-A-0 403 238, en particulier le 1-amido 1-cyano-(3,4-dihydroxyphényl)éthylène.

On peut également associer avec les actifs de l'invention, éventuellement en mélange avec les autres, des composés tels que le Diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7[2H]benzothiadiazine-1,2,4
15 dioxyde-1-1 ; la Spiroxazone ou 7-(acétylthio)-4',5'-dihydrospiro-[androst 4-ène- 17,2'-(3'H)furan]3 one ; des phospholipides tels que la lécithine ; l'acide salicylique et ses dérivés décrits plus particulièrement dans le brevet français n° 2 581 542, et plus particulièrement les dérivés d'acide
20 salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants ; l'anthraline, les acides eicosatriynoïque-5,8,11, leurs esters et amides, le minoxidil et ses dérivés, composés décrits dans
25 EP 353 123, EP 356 271, EP 408 442, EP 522 964, EP 420 707, EP 459 890, EP 519 819, US 4 139 619 et US 459 812.

Les composés ci-dessus sont incorporés dans les compléments alimentaires pour autant que leur utilisation en tant que complément alimentaire soit possible, et leur formulation compatible avec celle des actifs de l'invention. Ces actifs additionnels sont utilisés selon l'invention à
30 des doses compatibles avec leur usage en tant que compléments

alimentaires. Ainsi, pour certains composés, on préférera les utiliser par voie topique, en complément des compléments alimentaires de l'invention.

Le procédé cosmétique selon l'invention est mis en œuvre par une consommation, journalière par exemple, de complément alimentaire selon l'invention qui peuvent être sous forme de gélules, gels, dragées, émulsions, comprimés, capsules, ampoules buvables, solutions, poudres ou biscuits, en quantité et/ou nombre adéquats, selon leur forme, pour que le(s) polyphénol(s) soient ingérés à des doses de l'ordre de 0,5 à 2000 mg/j, et, la taurine, l'hypotaurine, l'homotaurine ou leurs sels, et les autres actifs, soient ingérées aux doses précitées.

EXEMPLE DE MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE

1/ Test CVO :

Afin de mettre en évidence l'activité de ces composés un test de détection d'activité au niveau d'une formation pilosébacée spécifique a été utilisé : le test du CVO. Le test (Liao S & al. Arch Dermatol Res 2001 Apr ;293(4) :200-205) consiste à déterminer l'action anti-androgène de composés sur le CVO, c'est-à-dire à déterminer si les composés empêchent l'action de la testostérone.

On a fait ingérer à des hamsters un nutriment sous forme de concentré de vin rouge Robertet comportant 18 % de composants flavanoïdes (0.11g dans 43 g d'aliment) quotidiennement, et on a constaté que la différence CVO droit CVO gauche est pratiquement nulle, à 85 j d'ingestion (figure 1).

Ainsi, à la figure 1, la courbe en pointillé représente l'évolution de la taille du CVO (mm^2) chez des animaux témoins, sans supplémentation, au cours de l'expérience (jours en abscisse) : il y a augmentation de la taille du CVO induite par la testostérone. La courbe en trait continu représente l'évolution de la taille du CVO chez des animaux avec supplémentation : cette augmentation est réduite à pratiquement zéro.

2/ Absence d'effet secondaire sur la sphère sexuelle :

Les Hamsters reçoivent ce complément nutritionnel par voie orale, et on a étudié la repercussion de l'action anti-androgène non seulement sur le CVO, mais également sur les organes sexuels chez des animaux mâles :
 5 on a constaté que ce complément nutritionnel n'altère pas le poids des vésicules séminales et de la prostate.

EXEMPLE DE MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE DE LA TAURINE

On a réalisé une étude dans le but d'évaluer, par une méthode de
 10 screening, les effets des composés sur la croissance des fibroblastes et la synthèse des constituants majeurs de la matrice extracellulaire. La technique a permis d'étudier et d'évaluer l'intérêt de la taurine sur ce métabolisme cellulaire (T. Shigematsu et al. Biochimica et Biophysica Acta 1200 (1994) 79-83).

15 Un pool de fibroblastes dermiques humains normaux (NHDF pool PF2, utilisé au huitième passage) a été cultivé en conditions standards dans un milieu : DMEM, L-glutamine 2mM, pénicilline/streptomycine 50 UI/ml/50g/ml, sérum de veau fœtal à 0,5 %.

20 La taurine a été testée à des concentrations de 10 mM et 1 mM, dans un milieu de culture stérile, contre un témoin contrôle non traité.

Les résultats de l'incorporation aux fibroblastes de la thymidine, la proline et la leucine apparaissent dans le tableau I suivant qui présente l'effet de la taurine sur l'incorporation de thymidine, de proline et de leucine dans les macromolécules néosynthétisées par les NHDF en culture *in vitro*.
 25 Les chiffres en gras sont ceux pour lesquels il y a variation significative (sign. stat. pour significativité statistique : $p < 0,005$). Les résultats sont exprimés en pourcentage du contrôle.

Tableau 1

	Thymidine		Proline		Leucine	
	% contrôle	sign.stat	% contrôle	sign.stat	% contrôle	sign.stat
Taurine 1 mM	89	p>0.05	88	p<0.01	100	p>0.05
Taurine 10 mM	90	p>0.05	87	p<0.01	105	p>0.05

Il apparaît que la taurine, aux deux concentrations traitées, n'a pas modifié de façon significative l'incorporation par les fibroblastes de la thymidine, représentative de la prolifération cellulaire ni de la leucine, représentative de la synthèse de protéine non collagénique ; en revanche, la taurine a inhibé l'incorporation de la proline par les fibroblastes, de manière significative.

Dans la description et dans les exemples suivants, sauf indication contraire, les pourcentages sont les pourcentages en poids. Les ingrédients sont mélangés, avant leur mise en forme, dans l'ordre et dans les conditions que l'homme de l'art saura adapter.

EXEMPLES DE FORMULATION.Exemple 1**FORMULATION DE TYPE DRAGEE**

	mg/dragée
Extraits pépins de raisin (40 % OPC)	100
Extraits thé vert (30 % Catéchines)	125
Zinc Sulfate (22,75 %)	22
Excipient du noyau de la dragée	
Cellulose microcristalline	70
Encompress TM	60
Stéarate de magnésium	3
Silice colloïdale anhydre	1
Agent d'enrobage	
Gomme laque	5
Talc	61
Saccharose	250
Polyvidone	6
Dioxyde de titane	0,3
Agent de coloration	5

Ce type de dragée peut être pris 1 à 2 fois par jour.

Exemple 2

FORMULATION DE TYPE DRAGEE

	mg/dragée
Taurine	50
Extraits pépins de raisin (40 % OPC)	50
Extraits thé vert (30 % Catéchines)	125
Zinc Sulfate (22,75 %)	22
Excipient du noyau de la dragée	
Cellulose microcristalline	70
Encompress TM	60
Stéarate de magnésium	3
Silice colloïdale anhydre	1
Agent d'enrobage	
Gomme laque	5
Talc	61
Saccharose	250
Polyvidone	6
Dioxyde de titane	0,3
Agent de coloration	5

Ce type de dragée peut être pris 1 à 3 fois par jour.

Exemple 3**GELULE GELATINE VEGETALE OU ANIMALE**

Principe actif	mg/dragée
Extrait pépins de raisin (40 % OPC)	50
Extrait thé vert (30 % Catéchines)	175
Amidon	128
Stéarate de magnésium	2,5

On peut prendre une à quatre gélules par jour.

5

Exemple 4

Principe actif	mg/dragée
Taurine	80
Extrait pépins de raisin (40 % OPC)	50
Extrait thé vert (30 % Catéchines)	175
Amidon	128
Stéarate de magnésium	2,5

On peut prendre une à quatre gélules par jour.

Exemple 5

GEL UNIDOSE

Principe actif	% pds
Taurine	4
Extraits pépins de raisin (40 % OPC)	4
Extrait thé vert (30 % Catéchines)	6
Levure enrichie en zinc (22,75 % Zn)	2
Excipient	
Rhodigel™	2,3
Extrait Cacao	20
Sorbate de potassium	0,05
Benzoate de sodium	0,05
Eau	QSP 100

On prend 200 à 400 ml de gel par jour.

Exemple 6

5 **GEL UNIDOSE**

Principe actif	% pds
Extrait pépins de raisin (40 % OPC)	4
Extrait thé vert (30 % Catéchines)	10
Huile de pépin de cassis	10
Excipient	
Sirop de sucre	50
Maltodextrine	17
Gomme Xanthane	0,8
Benzoate de sodium	0,2
Eau	QSP 100

On prend 200 à 400 ml de gel par jour.

Exemple 7**CAPSULE**

	mg/capsule
Taurine	50
Zinc gluconate	60
Extrait vin (20 % OPC)	300
Glycérine	150
stéarate de magnésium	0,02
arôme naturel	
Eau	QSP 900 mg

On prend une à quatre capsules par jour.

Exemple 85 **POUDRES**

Un extrait de vin 1,8 g apportant jusqu'à 540 mg de polyphénols totaux (dont 360 mg d'OPC), jusqu'à 120 mg de taurine, 0,01 g édulcorant Goldblend, 0,4 g Arôme FRAM0584 et maltodextrine 4 g a été utilisé sous forme de poudre à diluer dans l'eau, dans un produit laitier ou incorporé dans une barre alimentaire céréales / fruits à consommer chaque jour.

On a utilisé dans les mêmes conditions :

- Un mélange d'extraits de Vitis Vinefera et/ou d'un de ses produits de biotechnologie (jus raisin, vin...) apportant la même quantité de polyphénols totaux en association avec une source de protéines naturelles riches en taurine apportant une quantité de taurine de 150mg/j.

- Un extrait de Camellia Simensis ou de Théobroma Cacao apportant la même quantité de polyphénols totaux, en association avec une source de protéines naturelles riche en taurine apportant la même quantité de taurine.

20

Exemple 9

On adjoint à la formulation des exemples précédents un complexe vitaminique comportant 120 mg de vitamine C, 100 µg de vitamine E,

20 mg de zinc et 6 mg de β -carotène, dans 200 ml de gel de l'exemple 5 et 60 mg de vitamine C, 50 μ g de vitamine E, 10 mg de zinc et 3 mg de β -carotène dans une dragée de l'exemple 2.

5 Exemple 10

Dans les formulations de l'exemple 9, on remplace le β -carotène par le lycopène.

REVENDECATIONS

1. Utilisation de polyphénol(s) et/ou d'un extrait en comportant, pour la préparation d'un complément alimentaire utile dans le traitement ou la prévention des désordres de l'unité pilo-sébacée.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, pour la préparation d'un complément alimentaire utile pour réduire ou prévenir la séborrhée.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, pour la préparation d'un complément alimentaire utile pour réduire ou prévenir la chute des cheveux.
- 10 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, pour la préparation d'un complément alimentaire utile pour réduire ou prévenir le métabolisme excessif des androgènes au niveau de la peau.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, pour la préparation d'un complément alimentaire utile pour réduire ou prévenir
15 l'impact de la testostérone sur l'unité pilo-sébacée.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le(s) polyphénol(s) sont associés avec de la taurine et/ou de l'hypotaurine et/ou de l'homotaurine et/ou leurs sels acceptables dans une composition orale, pour le traitement ou la prévention des désordres de
20 l'unité pilo-sébacée et/ou de l'altération du follicule pileux induite par une rigidification de la gaine conjonctive.
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les polyphénols sont choisis parmi les flavones, flavonols, isoflavones, anthocyanines, flavanols, proanthocyanidines et flavanones, et
25 stilbènes.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les polyphénols sont choisis parmi la catéchine, l'épicatéchine, l'épigallocatechine-3-O-gallate, l'épigallocatechine, l'épicatéchine-3-gallate, les procyanidines et proanthocyanidines.

9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée en ce que la dose journalière de polyphénol(s), est comprise entre 0,5 et 2000 mg/j.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la dose journalière de polyphénols de type procyanidine est de l'ordre de 20 à 250 mg/j.

11. Utilisation selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisée en ce que la dose journalière de taurine et/ou d'hypotaurine et/ou d'homotaurine et/ou leurs sels acceptables, en équivalent taurine est comprise entre 0,5 et 4000 mg/j.

12. Utilisation selon l'une des revendications 6 à 11, caractérisée en ce que les sels acceptables sont les sels alcalins ou alcalinoterreux.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisée en ce que le complément alimentaire comporte en outre l'un au moins des compléments choisis parmi les vitamines C et E, du zinc ou ses sels, les acides gras, le sélénium et au moins un caroténoïde, de préférence un caroténoïde choisi parmi le β -carotène, le lycopène, la zéaxanthine et la lutéine.

14. Composition pour l'absorption orale de complément alimentaire comportant au moins un polyphénol et/ou un extrait en comportant, en association avec de la taurine et/ou de l'hypotaurine et/ou de l'homotaurine et/ou de leurs sels acceptables pour l'absorption orale.

15. Composition selon revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,01 à 30 % en poids de taurine, et/ou d'hypotaurine et/ou d'homotaurine et/ou de leurs sels acceptables, en association avec 0,1 à 50 % en poids d'extraits comportant au moins un polyphénol.

16. Composition selon la revendication 14 ou 15, caractérisée en ce qu'elle comporte en outre l'un au moins des compléments choisis parmi en outre l'un au moins des compléments choisis parmi les vitamines C et E, du zinc ou ses sels, le sélénium et au moins un caroténoïde, de préférence

un caroténoïde choisi parmi le β -carotène, le lycopène, la zéaxanthine et la lutéine.

17. Composition selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que l'excipient est acceptable pour un complément
5 alimentaire sous forme de dragée, gélule, gel, émulsion, comprimé, capsule, ampoule buvable, poudre, solution ou aliment enrichi.

18. Procédé cosmétique de traitement et de prévention des désordres de l'unité pilo-sébacée par l'administration orale d'au moins un polyphénol, éventuellement en association avec de la taurine et/ou de
10 l'hypotaurine et/ou de l'homotaurine et/ou de sels acceptables.

19. Procédé selon la revendication 18, dans lequel on utilise la taurine, l'hypotaurine, l'homotaurine ou leurs sels acceptables à une dose de 0,5 à 4000 mg par jour en équivalent taurine, et un polyphénol à une dose de 0,5 à 2000 mg/j.

1/1

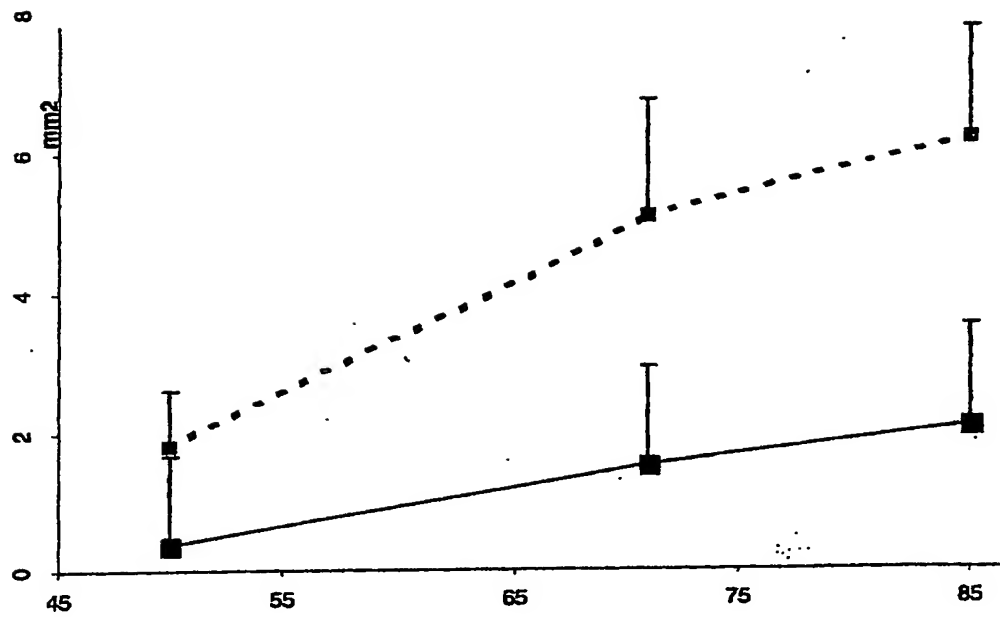


Fig 1

reçue le 16/07/02



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 254

Vos références pour ce dossier (facultatif)	OA02177 - B5134 - JV/MCT/SZ
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0207765

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE POLYPHENOLS POUR LA PREPARATION DE COMPLEMENTES ALIMENTAIRES UTILES DANS LE TRAITEMENT DES DESORDRES DE L'UNITE PILO-SEBACEE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

L'OREAL

Représentée par : ERNEST GUTMANN-YVES PLASSERAUD S.A.
3 rue Chauveau-Lagarde - FR-75008 PARIS

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		DURANTON	
Prénoms		Albert	
Adresse	Rue	55 Bis, rue du Tir	
	Code postal et ville	78600	MAISONS-LAFFITTE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BRETON	
Prénoms		Lionel	
Adresse	Rue	14 rue de Satory	
	Code postal et ville	78000	VERSAILLES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 15 juillet 2002 DESAIX Anne CPI No. 93.3006			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.